## WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

## Internationales Bitro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 239/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/58915

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

30. Dezember 1998 (30.12.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/03740

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Juni 1998 (19.06.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 26 427.1

23. Juni 1997 (23.06.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM-MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).

BOEHRINGER MANNHEIM (74) Gemeinsamer Vertreter: GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUN-GEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention relates to substances of general formula (I), where R1 and R2, independently of each other, can be H, alkenyl or alkyl, R3 is a W-V group, where W is a bond or a linear or branched alkyl group, which is optionally interrupted by oxygen, sulphur or nitrogen and can be

$$0 \xrightarrow{R3} \xrightarrow{R4} 0 \qquad (I)$$

$$R_2 N \xrightarrow{NR_1}$$

substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups, and in which V is H, a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring, which can possibly contain between 1 and 4 nitrogen, oxygen or sulphur atoms and can be optionally substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, acylamido-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups; R4 is an -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)n -C(O)-R5, or -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)n-C(O)-R18 rest, which in each case is linked by the nitrogen atom to the central pyrimidin ring; n is 0 or 1; R13 has the meaning given above for R3 or with R14 or R16 possibly forms a heterocycle having between 4 and 7 members; and R5 is an alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl rest, whereby these rests can be substituted with hydroxy-, amino groups or halogen. R14, R15, R16 and R17, independently of each other, are hydrogen, the Ca radical of a proteinogenic amino acid, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl, and R14 and R15 or alternatively R16 and R17 can together form a carbocycle having between 3 and 7 members; R18 is OH or N(R6R7), where R6 can be H, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl and R7 is a group which, together with the N atom, represents a proteinogenic or non-proteinogenic  $\alpha$  or  $\beta$  amino acid or amino acid amide. In addition, R6 and R7 can together form a ring having between 4 and 7 members, which optionally contains heteroatoms such as oxygen, sulphur or nitrogen and is optionally substituted with alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl. The invention further relates to pharmacologically compatible salts and esters of general formula I and the use of these compounds for manufacturing medicinal products.

#### (57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel (I), in der R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können, R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann, R4 ein Rest –N(R13)–C(O)–R5, –N(R13)–C(O)–OR5, –N(R13)–C(O)–OR5, –N(R13)–C(O)–CR14R15(–CR16R17) $_{\pi}$ –C(O)–R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)<sub>II</sub>-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zent r alen Pyrimidinring gebunden ist, n gleich 0 oder 1 ist, R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können. R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den Cα-Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden, R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4- bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann. Außerdem pharmakologisch verträgliche Salze und Ester der allgemeinen Struktur (I) sow ie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑÜ	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Paso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	π	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/58915 PCT/EP98/03740

Pyrimidin-2,4,6-trion-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

5

10

15

20

25

30

Die Erfindung betrifft neue Pyrimidin-2,4,6-trion-Derivate, deren Herstellung und Arzneimittel, die diese enthalten. Diese Verbindungen hemmen Metallo-Proteasen, insbesondere die Proteasen der Familien M2, M3, Astacin-Unterfamilie von M12 und M13. Diese Proteasefamilien sind in N.D. Rawlings and A.J. Barret, Methods Enzym. (1995) 248, 183-277 definiert.

In der Proteasengruppe M12 ist besonders BMP-1 als Inhibitionstarget der Verbindungen der Erfindung bevorzugt. Desweiteren bevorzugt sind ECE und NEP aus der M13-Familie und ACE (Peptidyl-dipeptidase A) aus der Untergruppe M2.

Metalloproteasen spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine große Rolle. Beispiele dafür sind das Angiotension Converting Enzyme (ACE) und die neutrale Endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11), die am Metabolismus einer Reihe von blutdruckregulierenden Peptiden (z. B. Angiotensin I und ANF (atrial natriuretic factor)) beteiligt sind. ACE katalysiert die Spaltung des Angiotensin I zu dem blutdrucksteigernden Angiotensin II. NEP ist für den Abbau des vasodilatierenden Peptids ANF veranwortlich. Das Endothelin Converting Enzyme (ECE) spaltet das endogene. inaktive big-Endothelin zu dem effektiven Vasokonstriktor Endothelin-1, einem aus 21 Aminosäuren bestehenden Peptid. Die Inhibierung der dieser Enzyme hat eine große therapeutische Bedeutung zur Behandlung des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz, des Nierenversagens und des Schlaganfalls. BMP-1 (bone morphogenic protein 1) wurde als Metalloprotease erkannt, die bei der Umwandlung von Procollagen in fibrilläres Collagen eine Rolle spielt. Inhibitoren dieses Enzyms sind für die Behandlung von Fibrosen und sklerotischen Prozessen geeignet und können auch die Narbenbildung bei der

Wundheilung günstig beeinflussen. (Proc. Natl. Acad. Sci USA 93, 5127 (1996), Science Vol. 271, 360 (1996)).

Während Inhibitoren des ACE bereits therapeutisch angewandt werden (z. B.
Captopril, Enalapril, (Exp.Opinion Ther. Patents 6, 1147 (1996)), sind für die Metalloproteasen wie NEP, ECE bisher keine klinisch verwendbaren Wirkstoffe bekannt, die frei von unerwünschten Nebenwirkungen und oral verfügbar sind. (Literaturübersichten: NEP: Pharmacol. Reviews 45, 87 (1993); ECE: Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 2317 (1996) und dort zitierte Publikationen zu Inhibitoren vom
Phosporamidontyp. Für das BMP-1 sind bisher noch keine niedermolekularen Inhibitoren bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß die beanspruchten neuen Pyrimidin-2,4,6-trionderivate eine gute Wirkung als Metalloprotease-Inhibitoren bei einer guten oralen Verfügbarkeit zeigen.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel I,

20

15

in der

25 R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können,

PCT/EP98/03740

R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy,Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy,Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann,

10

5

R4 ein Rest -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)<sub>n</sub>-C(O)-R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)<sub>n</sub>-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist,

n gleich 0 oder 1 ist

R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenfalls mit R14 oder R16 einen 4 bis 7 gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein

20 können.

30

R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den Cα-Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus bilden

25 R18 OH oder N(R6R7)bedeutet, wobei

R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α- oder β- Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält,

WO 98/58915 PCT/EP98/03740

4

und gegebenfalls substituiert durch Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann.

Außerdem pharmakologisch verträgliche Salze und Ester der allgemeinen Struktur I sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

R1 und R2 sind unabhängig voneinander bevorzugt H oder Methyl, besonders bevorzugt H

10 R3 steht bevorzugt für H, Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl.Besonders bevorzugt ist H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl.

R4 ist bevorzugt der Rest einer proteinogenen oder nicht proteinogenen α- oder βAminosäure, die über das Stickstoffatom mit dem zentralen Pyrimidinring
verknüpft ist und deren Carboxylgruppe entweder frei vorliegt oder mit Rx
verbunden ist oder eine Gruppe -NH-CO-CHR14-CO-Rx, wobei Rx für Hydroxy,
Alkoxy oder die oben beschriebene Gruppe -N(R6,R7) steht.

R13 ist bevorzugt H oder Alkyl.

20

15

R14 und R16 ist unabhängig voneinander bevorzugt Alkyl oder Cycloalkyl, oder der Cα Rest einer proteinogenen Aminosäure.

R15 und R17 ist bevorzugt Wasserstoff.

25

n ist bevorzugt 0.

Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination der obengenannten bevorzugten Verbindungen

Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alkylkette wie zB. Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, Pentyl oder Hexyl sein.

Eine Alkenylgruppe bedeutet ungesättigte Reste mit 3-6 C-Atomen, wie z.B. Allyl,

5 But-2-enyl, Hexa-2,4-dienyl.

Cycloalkyl steht für einen 3-7 gliedrigen Ring in dem eine CH2-Gruppe durch O oder NH ersetzt sein kann, wie u. a. den Cyclopropyl-, Cyclobutyl- Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder den Cycloheptylring, vorzugsweise den Cyclopentyl- und den Cyclohexylring.

Alkoxygruppen bedeuten eine Kombination einer Alkylgruppe gemäß der obigen Definition, mit einem Sauerstoffatom, z. B. Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy -und Pentoxygruppen, wobei Methoxy, Ethoxy Isopropoxy und Butoxy bevorzugt sind.

Arylgruppen bezeichen einen kohlenstoffaromatischen Rest, vorzugsweise einen solchen mit 6 - 10 C-Atomen, insbesondere die Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils mit Hydroxy, Amino, das gegebenfalls durch Alkylgruppen substituiert sein kann, Alkyl-und Alkoxygruppen verknüpft sei können.

Heteroarylgruppen sind aromatische Reste, die aus ungesättigten Kohlenstoffatomen und Heteroatomen wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufgebaut sind, wobei die Summe der Ringatome zwischen 5 und 10 liegen kann. Beispiele hierfür sind der Imidazol-, Thiazol-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Indolyl- und der Purinylrest. Bevorzugt sind der Imidazolyl, Thiazolyl-,Pyridyl-und der Indolylrest. Aralkylgruppen bedeuten Reste, bei denen eine vorstehend definierte Alkylgruppe mit

einem zuvor charakterisierten Arylrest verknüpft sind, wobei der Benzylrest

25 bevorzugt ist.

30

Ein Heteroaralkylrest steht für die Kombination eine ober definierten Alkylgruppe mit einem oben beschriebenen Arylrest. Bevorzugt ist der Pyridylmethyl-, der Imidazolylmethyl- und der Thiazolylmethylrest.

Cycloalkyl-, Aryl- und Heteroarylreste sind falls nicht anders angegeben sind 1- bis 3- fach unabhängig voneinander mit Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Mercapto oder Thioalkyl substituiert.

Acylreste sind geradkettig oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Carbonylalkyle, bevorzugt sind C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Acylreste.

Wenn R6 und R7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, handelt es sich um 5 - 7-Ringe, vorzugsweise um einen Sechsring. Besonders bevorzugt sind der Piperidin-, Piperazin-, Tetrahydrochinolin- und Tetrahydroisochinolin, Bicylo(9.4.0)pentadecyl- und 1.2.3.4.- Tetrahydrobenzo(g)isochinolinring.

Wenn R14 und R15 oder R16 und R17 einen Carbocyclus bilden ist ein 4-, 5- oder 6-Ring bevorzugt.

Unter dem bei V aufgeführten Monocyclus versteht man gesättigte oder ungesättigte Ringsysteme mit 3 - 8, vorzugsweise 5 - 7 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls einoder mehrfach durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel 15 unterbrochen sein können, insbesondere den Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Morpholinyl-, Thiamorpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Furyl-, Thiophenyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isothiazolyl-, Isoxazolyl, 1,2,3-Triazolyl- oder 1,2,4-Triazolylrest. Als Substituenten kommen vor allem niederes 20 Alkyl, Alkoxy und Halogen infrage. Bei dem unter V aufgeführten Bicyclus handelt es sich vorzugsweise um Reste wie den Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, Dekalinyl-, Chinolinyl-, Isochinolin-yl-, Tetrahydrochinolinyl-, Tetrahydroisochinolinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Indazolyl-, Oxindolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Benzthiazolyl, Benzoxazolyl- oder den 25 Purinylrest, insbesondere aber um den Naphthyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Tetrahydrochinolinyl-, Indolyl-, oder Benzimidazolylrest

Im folgenden sind einige Beispiele für nicht proteinogene Aminosäuren angegeben:
 2-Amino-2-Methylbutancarbonsäure, 2-Fluoro-β-Alanin, β-Alanin, 2,3 Diaminosuccinicsäure, β-Aminoisobutyrcarbonsäure, Isoserin, 2-Amino-3-Hydroxy-

- 4-Methylpentancarbonsäure, 2-Amino-3-Methoxybutancarbonsäure, Diaminopropionsäure, 2-Amino-2-Methyl-3-Hydroxypropancarbonsäure, 2-Amino-2-Methylbutancarbonsäure, 2-Amino-3-Hydroxy-3-Methylbutancarbonsäure, 2,3-Diaminopropionsäure, 2-Amino-2-Methyl-3-Hydroxypropancarbonsäure, 2-Amino-2-Methy
- Methylbutandicarbonsäure, 2-Amino-2-Methyl-4-Pentencarbonsäure, 2-Amino-3-Methoxypropancarbonsäure, 1-Amino-1-Cyclohexanecarbonsäure, 1-Amino-1-Cyclopentanecarbonsäure, 1-Aminocyclobutancarbonsäure, 1-Aminocyclopropanecarbonsäure, 2-(2-Furyl)-Glycin, 2-Amino-3-Fluorobutyrsäure, 2-Aminoisobutyrsäure, 3-Chloro-Alanin, 3-Fluoro-Norleucin, 3-Fluoro-Valin, 3-
- Fluoroalanin, 3-Methoxy-Valin, α-Cyano-Alanin, α-Methyl-Leucin, β-Chloro-Alanin, β-Cyano-Alanin, β-Hydroxy-Leucin, β-Hydroxyasparticsäure, 3-Hydroxyasparticsäure, 2-Aminobutyricsäure, Allylglycin, γ-Methylleucin, Homoserin, Norleucin, Norvalin, tert-Leucin, 2,3-Diaminosuccinicsäure, 2-Amino-4-Pentencarbonsäure, 2-Aminoheptancarbonsäure, 2-Cyclopropyl-2-Methylglycin, 4-
- Thiaisoleucin, Allothreonin, α-Methylasparticsäure, α-Methylserin, β-Hydroxynorvalin, β-Methylasparticsäure, Homocystein, O-Methylserin, Penicillamin, Propargylglycine, Vinylglycin, H-4,5-Dehydro-Leu-OH, H-α-Me-Val-OH, H-Propargyl-Gly-OH, H-Allo-Ile-OH, H-Pra-OH, H-Trans-4,5-Dehydro-Lys-OH, 3-Hydroxyasparticsäure, 6-Hydroxynorleucin, Allo-Isoleucin, Allyl Glycin, α-Amino-N-
- Butyricsäure, γ-Methylleucin, α,β-Diaminosuccinicsäure, O-Carbamoyl-Serin, S-Methyl-Cystein, Citrullin, Cyclohexylalanin, α,γ-Diaminobuttersäure, α,β-Diaminopropionsäure, Methionin-Sulfoxid, C<sup>α</sup>-Methyl-Alanin, N-Methyl-Glycin (Sarkosin), Naphtylalanin, Ornithin, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, Homocystein, 4-Hydroxy-Prolin, 5-Hydroxy-Lysin, Aminobuttersäure, Pantonin,
- 25 Glucosaminsäure, Lanthionin, Aliin, Dopa, Kanavanin, Oletopin, β-Lysin, β-Alanin.
  Ebenso wie L-Aminosäuren können auch D-Aminosäuren verwendet werden.
  - Falls Verbindungen der allgemeinen Formel I ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, vorzugsweise indem man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

in der R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und T eine Abgangsgruppe wie Hal oder OSO2R8, darstellt wobei Hal Chlor, Brom oder Jod und R8 einen Aryl oder den Methylrest bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

in der R6 und R7 die oben angegebene Bedeutungen haben, wobei funktionelle Gruppen durch übliche Schutzgruppen geschützt sein können, umsetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt,

oder

20

5

b) Verbindungen der allgemeinen Formel IV

in der R3 die oben angegebenen Bedeutungen hat, R9 für Alkoxy steht und R4 die oben beschriebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

$$R1 \xrightarrow{\text{N}} R2$$
 (V)

in der R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt,

oder

20

15 c) für den Fall, daß R4 über einen Carboxamido-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl,
Ureido-, Sulfonamidorest oder Aminorest an den zentralen Pyrimidinring
gebunden ist,

(VI)

eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

$$0 \xrightarrow{R3} \xrightarrow{NH_2} 0$$

10

in der R1, R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII bzw. VIII

in der R11 einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest, D = C(O), O-C(O), SO2 oder einen Valenzstrich, Halogen = Chlor, Brom oder Jod und A Sauerstoff oder Schwefel darstellen,

umsetzt und gegebenenfalls in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt. So lassen sich z.B. in 5-Stellung bromierte 2,4,6-Pyrimidintrione durch Umsetzung der entsprechenden
Brommalonsäuredialkylester mit Harnstoff herstellen (z.B. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 107 (2), 139 (1981)). Durch Umsetzung von in 5-Stellung durch R3 substituierte 2,4,6-Pyrimidin-trionen mit Brom (analog J. pr. Chemie 136, 329 (1933) bzw. J. Chem. Soc. 1931, 1870) oder Sulfurylchlorid (J. Chem. Soc. 1938, 1622) erhält man die entsprechenden bromierten bzw. chlorierten Verbindungen der allgemeinen Formel II.

Amine der allgemeinen Formel III sind käuflich zu erwerben oder in der Regel literaturbekannt.

Verbindung der allgemeinen Formel IV werden nach an sich bekannten Methoden mit Harnstoffen (Formel V) (s. z. B. J. Med. Chem. 10, 1078 (1967) oder Helvetica Chim. Acta 34, 459 (1959) oder Pharmacie 38 (1), 65 (1983)) zur Reaktion gebracht.

Die Reaktionen werden in der Regel in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol oder
Butanol in Gegenwart des entsprechenden Natriumalkoholates bei Temperaturen
zwischen 40°C und 100°C, durchgeführt.

WO 98/58915 PCT/EP98/03740

11

Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Sie lassen sich z. B. durch schwach saure Hydrolyse der entsprechenden Bislactimether herstellen (s. J. Chem. Soc. Chem.

Comm. <u>5</u>, 400 (1990)). Andere Möglichkeiten der Darstellung sind z. B. in Farmaco Ed. Sci. <u>31</u> (7), 478 (1976) oder Aust. J. Chem., <u>23</u> (6), 1229 (1970) beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI lassen sich leicht durch Reaktion eines entsprechend substituierten Acetamidomalonesters nach Verfahren b) und anschließender hydrolytischer Abspaltung der Acetylgruppe herstellen (s. Can. J. Chem. 42 (3), 605 (1964)).

Carbonsäurechloride der allgemeinen Formel VII sind bekannt oder lassen sich nach allgemein bekannten Methoden aus den entsprechenden Carbonsäuren herstellen. Die Umsetzung geschieht in der Regel mit Thionylchlorid, oder Phosphortri- oder - pentabromid bzw. -chlorid in inerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von 0°C bis 50°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 40°C.

20

25

15

Chlorameisensäureester der allgemeinen Formel VII sind literaturbekannt oder lassen sich nach allgemein bekannten Methoden aus den entsprechenden Alkoholen durch Umsetzung mit Phosgen oder Diphosgen erhalten. Die Reaktion läuft in inerten Lösungsmitteln wie z. B. Diethylether, Dichlormethan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol bei Temperaturen zwischen -20°C und 20°C ab. Im Falle von Phosgen wird die Reaktion in Gegenwart von Basen, in der Regel tertiären Aminen wie z. B. Triethylamin oder Pyridin durchgeführt.

Sulfonsäurechloride der allgemeinen Formel VII sind bekannt oder können analog der beschriebenen Methoden aus den entsprechenden Sulfonsäuren durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid hergestellt werden. Die Reaktion wird in

der Regel in inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 20°C bis 180°C, vorzugsweise bei 50°C bis 100°C durchgeführt.

- Isocyanate der allgemeinen Formel VIII sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden darstellen. So kann man z. B. entsprechende Alkylhalogenide der allgemeinen Formel R11-Hal mit Kaliumcyanat analog Synthesis 1978, 760 umsetzen. Weitere Methoden stellen die Reaktionen eines Säureamids der allgemeinen Formel R11-CONH2 mit Oxalylchlorid, die thermische Zersetzung eines Säureazids der allgemeinen Formel R11-CON3 oder die Reaktionen eines Amins der allgemeinen Formel R11-NH2 mit Phosgen (analog Ann. Chem. 562, 110) dar.
- Die Umsetzung von Carbonsäurehalogeniden, Sulfonsäurehalogeniden oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel VII mit Aminen der allgemeinen Formel VI führt man in der Regel in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Dimethylformamid oder Pyridin unter Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin bei einer Temperatur zwischen -10°C und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch.
- Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten und können dann in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen. Die Racemate können nach an sich bekannten Methoden in die Enantiomere getrennt werden. Vorzugsweise werden aus den racemischen Gemischen durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure wie z. B. D- oder L-Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure,
   Milchsäure oder Camphersulfonsäure bzw. einem optisch aktiven Amin wie z. B. D- oder L--Phenylethylamin, Ephedrin, Chinidin oder Cinchonidin diastereomere Salze gebildet, die durch Kristallisation getrennt werden können.

Als pharmakologische verträgliche Salze werden vor allem Alkalisalze,

Ammoniumsalze, Acetate oder Hydrochloride verwendet, die man in üblicher Weise
z. B. durch Titration der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen

25

30

oder anorganischen Säuren wie z. B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, wäßrigem Ammoniak, Aminen wie z. B. Triethylamin oder Salzsäure herstellt. Die Salze werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspension etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige

Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. b. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelantine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die tägliche zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 10-1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 100-500 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden

Barbitursäurederivate, die nach den oben angegeben Verfahren hergestellt werden können:

- 1. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonsäure
- 2. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonsäure-methylester
  - 3. N-(5-Benzyl-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-N'-methyl-malonamid
  - 4. 3-(2,4,6-Trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)-propionsäure
  - 5. 3-(1H-Indol-3-yl)-2-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)-propionsäure
  - 6. 3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-{[1-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylamino)cylobutancarbonyl]-amino}-propionsäure
  - 7. 1-(2,4,6-Trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-pyrrolidine-2-carbonsäure

#### Beispiel 1

5

- N-(2,4,6-Trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonamidsäure-methyl ester 15
  - 2 g 5-Amino-5-phenyl-2,4,6-trioxopyrimidin werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 1.5 ml N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden 1.03 ml Malonsäuremonomethylesterchlorid zugetropft und die Suspension bei
- Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. der Niederschlag wird abgesaugt mit Acetonitril, 20 Wasser und wieder mit Acetonitril gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.97 g (68%) der Titelverbindung.
  - $R_f = 0.1$  (Kieselgel, Isohexan, Aceton, Eisessig 7:3:0.1) DC
  - MS 319 m/e

15

#### Beispiel 2

N-Methyl-N'-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-malonamid
160 mg der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in 7 ml gesättigter
methanolischer Methylaminlösung versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt die
Kristallisation. Nach 2 Stunden wird die Suspension eingedampft und der Rückstand
mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 149 mg (93 %) der

DC  $R_f = 0.3$  (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

MS 318 m/e

Titelverbindung.

10

#### Beispiel 3

<u>3,3-Dimethyl-2-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-ylcarbamoyl)-buttersäure-ethylester</u>

Ersetzt man in Beispiel 1 das Malonsäuremonomethylesterchlorid durch
t-Butylmalonsäure-monoethylesterchlorid, so erhält man die Titelverbindung in einer
Ausbeute von 94 %.

DC  $R_f = 0.62$  (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

MS 389 m/e

#### 20 Beispiel 4

3,3-Dimethyl-2-(2,4,6-trioxo-5-phenyl-hexahydro-pyrimidin-5-ylcarbamoyl)-butttersäure

1 g des in Beispiel 3 erhaltenen Produktes werden in Ethanol gelöst und mit 0.5 g

Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird die

Reaktionsmischung eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser und Essigester versetzt

und mit 2 N HCl auf pH 3 angesäuert. Die Essigesterphase wird getrocknet und

eingedampft. Man erhält 0.7 g (75 %) der Titelverbindung.

DC  $R_f = 0.5$  (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Wasser 9:1:1)

30 MS 361 m/e

#### Beispiel 5

#### ACE-Fluoreszenz-Assay zur IC50-Wert Bestimmung

Lit.: Amos Carmel and Arieh Yaron, Eur. J. Biochem. 787, 265-273 (1978).

An Intramolecularly Quenched Fluorescent Tripeptide as a Fluorogenic Substrate of Angiotensin-I-Converting Enzyme and of Bacterial Dipeptidyl Carboxypeptidase.

Enzym:

Angiotensin-converting-enzyme from rabbit lung (EC. 3.4.15.1),

Fluka (3.3 U/µg)

Substrat: 10

Abz-Gly-Phe(NO2)-Pro, M-1100 Bachem

 $C_{23}H_{29}N_5O_7$ , MG = 483.4

Assay-Puffer:

0,05 M Tris-HCI

0.1 M NaCl

pH 8.0

Anregung: 15

360 nm (excitation slit: 8 nm)

Emission:

410 nm (emission slit: 10 nm)

Temperatur:

36°C

Substratstammlösung: 0.4 nM in Assay-Puffer

Enzymstammlösung: 50µl/ml Assay-Puffer

Inhibitorstammlösung: 1mM in DMSO verd. mit Assay-Puffer 20

Messküverte:

50 μl Substrat (ergibt 20 μM)

100 µl Enzym

0 bis 100 μl Inhibitor-Stammlösung (0 bis 100 μM)

25

30

Rest auf 1 ml auffüllen.

In einer temperierten Meßküvette wird Substrat, Inhibitor und Puffer zusammengegeben, die Enzymreaktion wird durch Zugabe von Enzym gestartet. Man verfolgt in einem time.scan die Zunahme der Fluoreszenz über die Zeit (200 s). Aus der Steigung ermittelt man die jeweilige Anfangsgeschwindigkeit.

Der  $IC_{50}$ -Wert läßt sich wie folgt ermitteln:

$$v = v_0 / (1 + [I] / IC_{50})$$

5 v = Anfangsgeschwindigkeit

V<sub>0</sub> = Anfangsgeschwindigkeit ohne Inhibitor

[I] = Inhibitorkonzentration

Tabelle 1 Pharmakologische Daten:

Verbindung	IC <sub>50</sub>
Bsp. 4	159 μΜ

#### Ansprüche

#### 1. Verbindungen der Formel I

5

15

20

25

$$O \xrightarrow{R3} \begin{array}{c} R4 \\ O \\ R_2N \\ O \end{array} \qquad NR_1 \qquad (I)$$

in der

10 R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können,

R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy,Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy,Oxo, Carboxy, Acyl,

Acylamido, Alkyl- Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann,

R4 ein Rest -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)<sub>n</sub>-C(O)-R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)<sub>n</sub>-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zentralen Pyrimidinring gebunden ist,

n gleich 0 oder 1 ist

5

10

15

R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenfalls mit R14 oder R16 einen 4 bis 7 gliedrigen Heterocyclus bildet und

R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können.

R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den Cα-Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaralkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3 bis 7 gliedrigen Carbocyclus bilden

R18 OH oder N(R6R7)bedeutet, wobei

R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4 bis 7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenfalls Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und gegebenfalls substituiert durch Alkyl , Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann.

deren pharmakologisch verträglichen Salze und Ester sowie deren Tautomeren.

- Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl bedeutet.
- Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobe R3
   Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroaralkyl bedeutet.
- Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
   R4 bevorzugt ist der Rest einer proteinogenen oder nicht proteinogenen α oder
   β-Aminosäure, die über das Stickstoffatom mit dem zentralen Pyrimidinring
   verknüpft ist und deren Carboxylgruppe entweder frei vorliegt oder mit Rx

PCT/EP98/03740

verbunden ist oder eine Gruppe -NH-CO-CHR13-CO-Rx, wobei Rx für Hydroxy, Alkoxy oder die oben beschriebene Gruppe -N(R6,R7) steht.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1-4 zusammen mit üblichen Trägern und Hilfsstoffen.

5

10

 Verwendung einer Verbindung der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1-4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung der Metalloproteasen der Familien M2, M3, Astacin-Unterfamilie von M12 und M13.

## Internationales Bûro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 239/60, 239/62, 403/04, 403/12

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58915

**A3** 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

30. Dezember 1998 (30.12.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/03740

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Juni 1998 (19.06.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 26 427.1

23. Juni 1997 (23.06.97) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMS, Frank [DE/DE]; In den Alten Wiesen 55, D-68219 Mannheim (DE). ZIM-MERMANN, Gerd [DE/DE]; Dornheimer Ring 4, D-68309 Mannheim (DE).

**BOEHRINGER MANNHEIM** (74) Gemeinsamer Vertreter: GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).

BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-14. Mai 1999 (14.05.99)

- (54) Title: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION DERIVATIVES AND THEIR USE AS METALLOPROTEASE-INHIBITORS
- (54) Bezeichnung: PYRIMIDIN-2,4,6-TRION-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS METALLOPROTEASEIN HIBITOREN
- (57) Abstract

The invention relates to substances of general formula (I), where R1 and R2, independently of each other, can be H, alkenyl or alkyl, R3 is a W-V group, where W is a bond or a linear or branched alkyl group, which is optionally interrupted by oxygen, sulphur or nitrogen and can be

$$0 \xrightarrow{R3} \xrightarrow{R4} 0 \qquad (I)$$

$$0 \xrightarrow{R_2N} \xrightarrow{NR_1}$$

substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups, and in which V is H, a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring, which can possibly contain between 1 and 4 nitrogen, oxygen or sulphur atoms and can be optionally substituted with hydroxy-, amino-, mercapto-, alkoxy-, oxo-, carboxy-, acyl-, acylamido-, alkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl groups; R4 is an -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5,  $-N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)_n$  -C(O)-R5, or  $-N(R13)-CR14R15(-CR16R17)_n$  rest, which in each case is linked by the nitrogen atom to the central pyrimidin ring; n is 0 or 1; R13 has the meaning given above for R3 or with R14 or R16 possibly forms a heterocycle having between 4 and 7 members; and R5 is an alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl-, aryl- or heteroaryl rest, whereby these rests can be substituted with hydroxy-, amino groups or halogen. R14, R15, R16 and R17, independently of each other, are hydrogen, the Ca radical of a proteinogenic amino acid, alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl, and R14 and R15 or alternatively R16 and R17 can together form a carbocycle having between 3 and 7 members; R18 is OH or N(R6R7), where R6 can be H, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl and R7 is a group which, together with the N atom, represents a proteinogenic or non-proteinogenic  $\alpha$  or  $\beta$  amino acid or amino acid amide. In addition, R6 and R7 can together form a ring having between 4 and 7 members, which optionally contains heteroatoms such as oxygen, sulphur or nitrogen and is optionally substituted with alkyl, aralkyl, aryl or heteroaryl. The invention further relates to pharmacologically compatible salts and esters of general formula I and the use of these compounds for manufacturing medicinal products.

#### (57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel (I), in der R1 und R2 unabhängig voneinander H, Alkenyl oder Alkyl sein können, R3 eine Gruppe W-V darstellt, in der W für eine Bindung oder eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff unterbrochen sein kann, mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl-, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann und V für H, einen monocyclischen oder bicyclischen, gesättigten oder ungesättigten Ring steht, der gegebenenfalls 1 bis 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten kann und durch gegebenenfalls durch Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Alkoxy, Oxo, Carboxy, Acyl, Acylamido, Alkyl-, Aralkyl-, Aryl oder Heteroarylgruppen substituiert sein kann, R4 ein Rest -N(R13)-C(O)-R5, -N(R13)-C(O)-OR5, -N(R13)-SO2-R5, -N(R13)-C(S)-R5, -N(R13)-C(S)-OR5, -N(R13)-C(O)-CR14R15(-CR16R17)<sub>II</sub>-C(O)-R5, oder -N(R13)-CR14R15(-CR16R17)<sub>II</sub>-C(O)-R18 sein kann, der jeweils über das Stickstoffatom an den zent r alen Pyrimidinring gebunden ist, n gleich 0 oder 1 ist, R13 die oben angegebene Bedeutung für R3 hat oder gegebenenfalls mit R14 oder R16 einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bildet und R5 für einen Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylest steht, wobei diese Reste durch Hydroxy-, Aminogruppen oder Halogen substituiert sein können. R14, R15, R16 und R17 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, den Cα-Rest einer proteinogenen Aminosäure, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroarylkyl; R14 und R15 oder alternativ R16 und R17 können zusammen einen 3- bis 7-gliedrigen Carbocyclus bilden, R18 OH oder N(R6R7) bedeutet, wobei R6 gleich H, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl oder Heteroaryl sein kann und R7 für eine Gruppe steht, die zusammen mit dem N-Atom eine proteinogene oder nicht proteinogene α- oder β-Aminosäure oder Aminosäureamid darstellt und außerdem R6 und R7 zusammen einen 4- bis 7-gliedrige

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		•
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Intern 1al Application No PCT/EP 98/03740

		<del> </del>	
a. classi IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D239/60 C07D239/62 C07D403/	04 C07D403/12	,
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifica	tion and IPC	
	SEARCHED	indi alle ir C	
	cumentation searched (classification system followed by classification CO7D A61K	n symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that st	uch documents are included in the fields sea	urched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data bas	e and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category 3	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rela	evant passages	Relevant to claim No.
X	SKINNER G S ET AL: "Glycyl Deriv Aminobarbituric Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL vol. 75, 1953, pages 5909-5911, XP002082825 DC US see page 5910; table I, compounds No. III, IV and XII see page 5909, column 2, paragrap	SOCIETY.,	1-5
	ner documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in	annex.
"A" docume consid "E" earlier of filing d "L" docume which citation "O" docume other of the other of the of the of the of the of the other of the other o	ant defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance focument but published on or after the international ate in which may throw doubts on pnority claim(s) or is cited to establish the publication date of another or or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but	"T" later document published after the internor priority date and not in conflict with the cited to understand the principle or their invention.  "X" document of particular relevance; the classification of the considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot be cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more ments, such combination being obvious in the art.  "8." document member of the same patent for the patent for mailing of the international sear	he application but ony underlying the samed invention be considered to ument is taken alone stined invention entive step when the e other such docu- is to a person skilled
Name and r	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer	

Intern 1al Application No PCT/EP 98/03740

		PC1/EF 98/03/40
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SINGH P ET AL: "Synthesis of 5-Acetamido Substituted Barbiturates" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 42, no. 3, 1964, pages 605-609, XP002082826 OTTAWA CA see page 606; table I, compounds No. I-V see page 608, paragraph 3	1-3,5
X	STEIN A ET AL: "Preparation of 1-Alkyluramil-7,7-diacetic Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 78, 1956, pages 6185-6188, XP002082827 DC US see page 6187; column 1, third compound of first reaction scheme	1-3
X	FALCO E A ET AL: "Studies on Condensed Pyrimidine Systems. IV. Some Thiazolo'5,4-d!pyrimidines" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 72, 1950, pages 3203-3205, XP002082828 DC US see page 3205, column 1, line 5 - line 6	1-3
X	MATJEKA E R ET AL: "Synthesis of stable isotope-enriched metabolites of theophylline" J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM., vol. 23, no. 9, 1986, pages 969-980, XP002082829 see page 970, compound No. 3	1-3
X	PEICHL E ET AL: "Ylides of heterocycles, 6. Ylides of barbituric acids with nicotinic acid derivatives as cationic moieties" ARCH. PHARM., vol. 317, no. 11, 1984, pages 946-951, XP002082830 see page 947, compound No.4a	1-3
X	EP 0 058 637 A (CIBA-GEIGY AG.;SWITZ.) 25 August 1982 see page 26; example 12, see penultimate component in the composition	1-3
	-/	

Inter inal Application No PCT/EP 98/03740

		PCT/EP 98/03740
C.(Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category -	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
x	ICHIBA M ET AL: "Synthesis of fervenulin 4-oxide and its conversion to the antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone" J. ORG. CHEM., vol. 43, no. 3, 1978, pages 469-472, XP002082831 see page 471; scheme IV, compound Nr. 17	1-3
X	TAYLOR E C ET AL: "Synthesis of the pyrimido'5,4-e!-as-triazine antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone"  J. ORG. CHEM. (JOCEAH);75; VOL.40 (16); PP.2321-9, vol. 40, no. 16, 1975, pages 2321-2329, XP002082832 Princeton Univ.;Dep. Chem.; Princeton; N. J. see page 2324; scheme IV, compound No. 28	1-3
X	FR 2 222 375 A (UGINE KUHLMANN) 18 October 1974 see page 2, line 1 - line 3 see page 3, line 16 - line 38 see page 9, line 7 - line 8 see page 11, line 3 - line 26	1-3
X	WO 96 17838 A (GRAMS FRANK ;BODE WOLFRAM (DE); HUBER ROBERT (DE); MORODER LUIS (D) 13 June 1996 see page 41; claim 1 see page 43; claim 8	1-6
Α	EP 0 640 594 A (FUJIREBIO KK) 1 March 1995 see the whole document	1-6
Ρ,Χ	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 18, 4 May 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 217352n, PAN S ET AL: "Synthesis and biological activity of tyrosine protein kinase inhibitors" page 585; column 2; XP002082833 see abstract and compound with RN '204380-63-2!: "Benzamide, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-N-(hexahydro-2, 4,6-trioxo-5-pyrimidinyl)-4-hydroxy" & YAOXUE XUEBAO, vol. 32, no. 7, 1997, pages 515-523,	1-3
	-/	

Inter: nai Application No PCT/EP 98/03740

	rC1/Er 90/03/40		
			Relevant to claim No.
Category	Oracion of Goddinerit, Will Production, White appropriate, or the following passages		
C.(Continu Category :	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  WO 97 23465 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; BOSIES ELMAR (DE); ESSWEIN ANGELIKA (DE)) 3 July 1997 see page 44 - page 45; claim 1 see page 48 - page 49; claims 8,9		Relevant to claim No.

Inter and Application No
PCT/EP 98/03740

	atent document d in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP	0058637	A	25-08-1982	JP US	57149552 4460374		16-09-1982 17-07-1984
FR	2222375	Α	18-10-1974	NONE			
WO	9617838	Α	13-06-1996	EP AU CA EP NZ	0716086 4303896 2206665 0796257 297795	A A A	12-06-1996 26-06-1996 13-06-1996 24-09-1997 27-05-1998
EP	0640594	Α	01-03-1995	JP	7126258	A	16-05-1995
WO	9723465	A	03-07-1997	DE AU CZ EP NO	19548624 1303697 9801968 0869947 982901	A A A	26-06-1997 17-07-1997 16-09-1998 14-10-1998 24-08-1998

Inter. males Aktenzeicher PCT/EP 98/03740

a. klassifiz IPK 6	CO7D239/60 CO7D239/62 CO7D403/04	C07D403/12	
	nationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikat	tion und der IPK	
B. RECHERO Recherchierte IPK 6	CHIERTE GEBIETE  r Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  C07D A61K		
Recherchierte	aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit o	diese unter die recherchierten Gebiete t	allen
	internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name	der Datenbank und evtl. verwendete S	uchbegriffe)
Während der	internationaleri Reciterorie Koncultoria		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der	r in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, Soweit erfordenten auf		
X	SKINNER G S ET AL: "Glycyl Derivat Aminobarbituric Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SO Bd. 75, 1953, Seiten 5909-5911, XP002082825 DC US siehe Seite 5910; Tabelle I, die Verbindungen Nr. III, VI und XII siehe Seite 5909, Spalte 2, Absatz	CIETY.,	1-5
Besonde "A" Veröf abei "E" ältere Ann "L" Veröf schi aus "O" Verö eine "p" Verö	ire Kategorien von angegeben in versien in der Technik definiert, fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist is Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen heidedatum veröffentlicht worden ist fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelnaft ersinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer eren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden woder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie geführt) intentichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, den die sich auf eine mündliche Offenbarung.	Siehe Anhang Patentfamilie  Spätere Veröffentlichung, die nach de oder dem Prioritätsdatum veröffentlichung nicht kollidiert, sondern Erfindung zugrundellegenden Prinzt Theorie angegeben ist  Veröffentlichung von besonderer Bek kann allein aufgrund dieser Veröffer erfinderischer Tätigkeit beruhend be Veröffentlichung von besonderer Bek kann nicht als auf erfinderischer Tät werden, wenn die Veröffentlichung Veröffentlichungen dieser Kategoris diese Verbindung für einen Fachmet.  Veröffentlichung, die Mitglied dersell Absendedatum des internationalen	nur zum Verständnis des der ps oder der ihr zugrundeliegender deutung; die beanspruchte Erfindt, titlichung nicht als neu oder auf trachtet werden deutung; die beanspruchte Erfindt, igkeit beruhend betrachtet mit einer oder mehreren anderen ein Verbindung gebracht wird und unn nahelliegend ist ben Patentfamilie ist
1	20. November 1998	26/03/1999	
1	nd Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	

Interi nales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03740

UNTERLAGEN t erforderlich unter Angabe der in Betracht kommend	en Teile Betr. Anspruch Nr.
	an rene Dett. Ansprounts.
othesis of 5-Acetamido rates" CHEMISTRY., Seiten 605-609, Delle I, die	1-3,5
eparation of iacetic Acids" ICAN CHEMICAL SOCIETY., n 6185-6188, 7; Spalte 1, die dritte	1-3
Studies on Condensed IV. Some midines" ICAN CHEMICAL SOCIETY., n 3203-3205, Dalte 1, Zeile 5 -	1-3
"Synthesis of stable tabolites of Stable RADIOPHARM., Seiten 969-980,	1-3
lides of heterocycles, uric acids with vatives as cationic  34, Seiten 946-951,  e Verbindung Nr 4a	1-3
A-GEIGY AG.;SWITZ.) spiel 12, siehe die e der Zusammensetzung	1-3
	Seiten 605-609,  Deile I, die  Satz 3  Eparation of  Jacetic Acids"  ICAN CHEMICAL SOCIETY.,  To 6185-6188,  7; Spalte 1, die dritte  En Reaktionsschemas  IV. Some  Tidines"  ICAN CHEMICAL SOCIETY.,  TO 3203-3205,  Dalte 1, Zeile 5 -  "Synthesis of stable  tabolites of  RADIOPHARM.,  Seiten 969-980,  E Verbindung Nr. 3  Iddes of heterocycles,  Juric acids with  Vatives as cationic  34, Seiten 946-951,  E Verbindung Nr 4a  A-GEIGY AG.; SWITZ.)

Intern nales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03740

	L. 1	T/EP 98/03740
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie <sup>3</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommender	Teile Betr. Anspruch Nr.
х	ICHIBA M ET AL: "Synthesis of fervenulin 4-oxide and its conversion to the antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone" J. ORG. CHEM., Bd. 43, Nr. 3, 1978, Seiten 469-472, XP002082831 siehe Seite 471; Schema IV, die Verbindung Nr. 17	1-3
X	TAYLOR E C ET AL: "Synthesis of the pyrimido'5,4-e!-as-triazine antibiotics fervenulin and 2-methylfervenulone" J. ORG. CHEM. (JOCEAH);75; VOL.40 (16); PP.2321-9, Bd. 40, Nr. 16, 1975, Seiten 2321-2329, XP002082832 Princeton Univ.;Dep. Chem.; Princeton; N. J. siehe Seite 2324; Schema IV, die Verbindung Nr. 28	1-3
X	FR 2 222 375 A (UGINE KUHLMANN)  18. Oktober 1974  siehe Seite 2, Zeile 1 - Zeile 3  siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 38  siehe Seite 9, Zeile 7 - Zeile 8  siehe Seite 11, Zeile 3 - Zeile 26	1-3
X	WO 96 17838 A (GRAMS FRANK ;BODE WOLFRAM (DE); HUBER ROBERT (DE); MORODER LUIS (D) 13. Juni 1996 siehe Seite 41; Anspruch 1 siehe Seite 43; Anspruch 8	1-6
A	EP 0 640 594 A (FUJIREBIO KK) 1. März 1995 siehe das ganze Dokument	1-6
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 18, 4. Mai 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 217352n, PAN S ET AL: "Synthesis and biological activity of tyrosine protein kinase inhibitors" Seite 585; Spalte 2; XP002082833 siehe die Zusammenfassung und die Verbindung mit der RN '204380-63-2!: "Benzamide, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-N-(hexahydro-2, 4,6-trioxo-5-pyrimidinyl)-4-hydroxy" & YAOXUE XUEBAO, Bd. 32, Nr. 7, 1997, Seiten 515-523,	1-3
	-/	

Interr nales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03740

0/5	ALC WECENTI ICH ANGEGERENE HINTEDI AGEN		7 03 / 40
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Ρ,Χ	WO 97 23465 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; BOSIES ELMAR (DE); ESSWEIN ANGELIKA (DE)) 3. Juli 1997 siehe Seite 44 - Seite 45; Anspruch 1 siehe Seite 48 - Seite 49; Ansprüche 8,9		1-6
	·		

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 98/03740

Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
EΡ	0058637	A	25-08-1982	JP US	57149552 4460374		16-09-1982 17-07-1984
FR	2222375	Α	18-10-1974	KEINE			
WO	9617838	A	13-06-1996	EP AU CA EP NZ	0716086 4303896 2206665 0796257 297795	A A A	12-06-1996 26-06-1996 13-06-1996 24-09-1997 27-05-1998
EP	0640594	Α	01-03-1995	JP	7126258	Α	16-05-1995
WO	9723465	Α	03-07-1997	DE AU CZ EP NO	19548624 1303697 9801968 0869947 982901	A A A	26-06-1997 17-07-1997 16-09-1998 14-10-1998 24-08-1998

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.